

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-137-143

Эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении спондилоартритов в реальной клинической практике

А.Д. Мешков¹, В.С. Остапенко^{1,2}, В.С. Пыхтина¹¹ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении анкилозирующего спондилита (АС) и псориатического артрита (ПсА) в реальной клинической практике.

Материал и методы: проведено ретроспективное исследование, в которое были включены пациенты, страдающие АС и ПсА, получавшие терапию иксекизумабом в период с февраля 2021 г. по апрель 2022 г. Оценка активности заболевания проводилась 1 раз в 3–6 мес. по индексам BASDAI и ASDAS для АС, по индексам DAPSA и PASI для ПсА. В качестве лабораторного маркера активности использовали С-реактивный белок (СРБ).

Результаты исследования: проанализированы данные 27 пациентов, из них 10 — с диагнозом АС, 17 — ПсА. У всех пациентов проведена оценка безопасности лечения, данные 9 (АС) и 16 (ПсА) пациентов включены в анализ эффективности терапии. В группе АС (4 мужчины и 5 женщин) медиана возраста на момент начала терапии составила 34 [32; 41,5] года, в группе ПсА (11 мужчин и 6 женщин) — 40 [32,5; 48,5] лет. У всех пациентов отмечалась неэффективность или непереносимость стандартной терапии. Большинство пациентов до лечения иксекизумабом не получало таргетных препаратов, из 27 больных 4 получали генно-инженерные биологические препараты / таргетные синтетические препараты, которые не позволили добиться ремиссии / низкой активности заболевания. В группе АС повышение уровня СРБ выявлено у 7 (77,8%) пациентов, индекс ASDAS соответствовал активному заболеванию у всех больных, активность болезни по индексу BASDAI наблюдалась у 7 (77,8%) пациентов. На фоне лечения отмечена тенденция к уменьшению доли пациентов с высокой активностью заболевания по индексам ASDAS, BASDAI и доли пациентов с повышенным уровнем СРБ, причем для индекса BASDAI показатели были статистически значимы ($p=0,031$).

В группе ПсА повышение уровня СРБ отмечалось у 62,5% пациентов, значения индекса DAPSA соответствовали умеренной или высокой активности у 75,0% больных. В результате лечения уменьшилась доля пациентов с повышенными показателями DAPSA и СРБ, однако динамика не достигла статистической значимости. Побочные эффекты были зарегистрированы у 7,4% пациентов, при этом серьезных побочных эффектов не выявлено.

Заключение: согласно полученным нами данным, иксекизумаб продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении ПсА и АС в реальной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иксекизумаб, реальная клиническая практика, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, генно-инженерные биологические препараты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мешков А.Д., Остапенко В.С., Пыхтина В.С. Эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении спондилоартритов в реальной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):137–143. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-137-143.

The efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of spondyloarthritis under the conditions of real clinical practice

A.D. Meshkov¹, V.S. Ostapenko^{1,2}, V.S. Pykhtina¹¹Autonomous Structural Unit — Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of ankylosing spondyloarthritis (AS) and psoriatic arthritis (PA) in real clinical practice.

Patients and Methods: this retrospective study included patients with AS and PA who received ixekizumab therapy from February 2021 to April 2022. Disease activity was evaluated every 3–6 months, using BASDAI and ASDAS scores for AS and DAPSA and PASI scores for PA. C-reactive protein (CRP) served as a serologic marker of disease activity.

Results: the analysis included the data received for 27 patients, of whom 10 persons had AS and 17 — PA. The safety of treatment was assessed in all patients, and the data of 9 AS and 16 PA patients were included in the analysis of the treatment efficacy. In the AS group (4 males and 5 females), the median age at the therapy initiation was 34 [32; 41.5] years and in the PA group (11 males and 6 females — 40 [32.5; 48.5] years. Failure or intolerance of the standard therapy was reported in all patients. Prior to ixekizumab treatment, most patients did not receive targeted therapies. Of 27 patients, 4 received genetically engineered biological drugs / targeted synthesized drugs which failed to achieve remission / low disease activity. In the AS group, the elevated levels of CRP were revealed in 7 (77.8%) patients, ASDAS demonstrated the presence of disease activity in all patients. According to BASDAI, disease activity was recorded in 7 (77.8%) cases. During

the treatment, there was a downtrend in the percentage of patients with high disease activity as shown by ASDAS and BASDAI scores, as well as in the percentage of patients with elevated levels of CRP, while the BASDAI values were statistically significant ($p=0.031$). In the PA group, elevated CRP levels were reported in 62.5% of patients, and DAPSA scores represented moderate to high activity in 75.0% of patients. As a result of the treatment, there was a decrease in the percentage of patients with higher DAPSA scores and elevated CRP levels, but the changes did not achieve statistical significance. Side effects were reported in 7.4% of patients, but there were no serious adverse events.

Conclusion: according to our data ixekizumab has shown efficacy and safety in the treatment of PA and AS in real clinical practice.

KEYWORDS: ixekizumab, real clinical practice, psoriatic arthritis, ankylosing spondyloarthritis, genetically engineered biological drugs.

FOR CITATION: Meshkov A.D., Ostapenko V.S., Pykhtina V.S. The efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of spondyloarthritis under the conditions of real clinical practice. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(3):137–143 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-137-143.

ВВЕДЕНИЕ

Анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА) — самые распространенные заболевания из группы спондилоартритов [1], которые могут существенно снижать качество жизни больного и ее продолжительность. В настоящее время продолжают появляться новые препараты или регистрируются новые показания у ранее разработанных лекарств для лечения этой группы заболеваний.

Иксекизумаб, представитель группы ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 17, зарегистрирован в РФ по показаниям псориаза, ПсА и АС в 2019 г., позднее в показания добавлен нерентгенологический спондилоартрит¹. Имеются особенности терминологии, в соответствии с которыми в Европе хроническое воспалительное заболевание с поражением осевого скелета относят к аксиальному спондилоартриту (аксСпА), который, в свою очередь, включает рентгенологический аксСпА (р-аксСпА), также называемый АС, и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) [2–4]. Разница между ними заключается в наличии или отсутствии достоверного сакроилиита на обычной рентгенограмме. В соответствии с российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев² к АС может быть отнесен как рентгенологический аксСпА (классический АС с рентгенологическими проявлениями), так и нр-аксСпА, который верифицирован при выявлении достоверных МР-признаков аксиального поражения и также называется АС. Тем не менее расхождения в терминологии не меняют сути происходящего процесса.

У пациентов с аксСпА (АС) отмечается хроническая воспалительная боль в спине. Кроме этого, возможны внеаксиальные проявления в виде периферического артрита, энтезита, дактилита, увеита, псориаза или воспалительных заболеваний кишечника [4, 5–7]. Пациенты с р-аксСпА (АС) и персистирующей активностью заболевания (например, индекс BASDAI более 4), а также недостаточным ответом на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или их непереносимостью, нуждаются в лечении генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными препаратами [4]. В настоящее время для лечения акс-СпА используются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), ИЛ-17 и ингибиторы янус-киназ.

Иксекизумаб представляет собой высокоаффинное моноклональное антитело, избирательно воздей-

ствующее на ИЛ-17А [8] и продемонстрировавшее эффективность и безопасность в трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, два из которых включали пациентов с активным р-аксСпА, не получавших ранее ГИБП (COAST-V) [9, 10] или ранее получавших один или два ингибитора ФНО (COAST-W) [9, 11].

При ПсА главным образом наблюдается воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также может отмечаться воспаление в аксиальных структурах — телах позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленениях (сакроилиит)³.

Псориатический артрит выявляется у 19,7% больных псориазом и у 24,6% пациентов с умеренной и высокой тяжестью псориаза [2]. При ПсА воспалительный процесс затрагивает не только скелетно-мышечные структуры (суставы, позвоночник, энтезы), но и кожу, ногти (псориаз), желудочно-кишечный тракт (воспалительные заболевания кишечника) и органы зрения (увеит, иридоциклит).

Терапия ПсА включает применение лекарственных средств, уменьшающих симптомы артрита: НПВП, глюкокортикоидов, вводимых внутрисуставно, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) и ГИБП с различными механизмами действия, в частности иФНО- α , ИЛ 12/23 и 17 [1, 2–4].

Эффективность иксекизумаба при ПсА изучена в программе SPIRIT. SPIRIT-H2H — рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы, в котором оценивали эффективность двух схем дозирования иксекизумаба по сравнению с адалимумабом у пациентов со среднетяжелым и рефрактерным ПсА, ранее не получавших ГИБП. Иксекизумаб стал первым препаратом, который продемонстрировал более высокую эффективность при прямом сравнении с адалимумабом в отношении одновременного достижения ACR50 и PASI100 [12].

Несмотря на наличие РКИ, убедительно доказывающих эффективность и безопасность препарата [9, 10, 12, 13], несомненный интерес представляют данные реальной клинической практики. Пациенты, получающие лечение вне рамок клинических исследований, могут представлять собой более разнородную группу (с учетом отсутствия необходимости соответствовать критериям включения), иметь большее количество коморбидных состояний; кроме того, в реальной практике может чаще нарушаться ре-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b93c320e-262c-4fe1-9391-58c707c4c01a&t= (дата обращения: 18.01.2023).

² Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева). 2018. (Электронный ресурс.) URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ (дата обращения: 18.01.2023).

³ Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2021.

жим введения препарата, что может влиять на его конечную эффективность. При этом сложностью анализа данных из клинической практики является не всегда полный комплект данных, что связано с консультациями различными специалистами и в различных центрах. Также анализ усложняет различная продолжительность терапии больных, однако с учетом достаточно быстрого эффекта препаратов мы сочли возможным включение всех пациентов, получавших лечение 3 мес. и более.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении АС и ПсА в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное наблюдательное исследование были включены пациенты, страдающие АС и ПсА, получавшие терапию иксекизумабом в РГНКЦ с февраля 2021 г. по апрель 2022 г. У 3 пациентов терапия была инициирована в других лечебных учреждениях, в связи с чем данные для анализа оказались неполными. Также критерием включения являлось наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз АС был установлен в соответствии с российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев [14], ПсА — в соответствии с критериями CASPAR⁴. Всем пациентам перед началом биологической терапии и во время лечения проводился скрининг на инфекции и контроль лабораторных показателей в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями^{4,5}.

Оценка активности заболевания проводилась 1 раз в 3–6 мес. по индексам BASDAI и ASDAS для АС, по индексам DAPSA и PASI для ПсА. Сохранению активности заболевания соответствовали значения индексов BASDAI ≥ 4 , ASDAS $\geq 1,3$, PASI > 4 [15, 16]. Уровень СРБ считался повышенным при значениях > 5 мг/л. Для пациентов, у которых инициация терапии проводилась в других учреждениях, показатели получены из предоставленной медицинской документации (при наличии).

Также у всех пациентов проводился лабораторный контроль безопасности и эффективности терапии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. При контроле безопасности как для АС, так и для ПсА оценивалось, в первую очередь, наличие цитопений, снижение СКФ и повышение активности трансаминаз. В качестве лабораторного маркера активности использовался СРБ, который входит в индекс ASDAS (для АС) и DAPSA (для ПсА). Все использованные исследования, критерии и тесты представлены в российских клинических рекомендациях по лечению АС и ПсА. Объективное обследование включало в себя подсчет количества болезненных и припухших суставов, подсчет индекса PASI при наличии псориаза.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Проверка на нормальность распределения не проводилась, в связи с чем использовались непараметрические методы статистики. Результаты представлены

как медиана и 25-й и 75-й процентиля (Me [25%; 75%]). Для оценки динамики показателей внутри одной группы на фоне лечения использовали критерии Уилкоксона и χ^2 МакНемара. Динамику показателя на фоне терапии оценивали по показателю $\Delta\%$, который рассчитывали по формуле: $(n_1 - n_0) / n_1 \times 100\%$. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика участников. В анализ включено 27 пациентов, среди них с диагнозом «анкилозирующий спондилит» — 10 человек, с диагнозом «псориатический артрит» — 17 человек. У всех пациентов проведена оценка безопасности лечения, 9 (АС) и 16 (ПсА) пациентов включены в анализ эффективности терапии.

В группе АС (4 мужчины и 5 женщин в возрасте от 29 до 64 лет) медиана возраста на момент начала терапии составила 34 [32; 41,5] года, в группе ПсА (11 мужчин и 6 женщин в возрасте от 19 до 56 лет) — 40 [32,5; 48,5] лет.

У всех пациентов отмечалась неэффективность или непереносимость стандартной терапии. Большинство пациентов до лечения иксекизумабом не получало таргетных препаратов, из 27 больных 4 получали ГИБП/ТСП, которые не позволили добиться ремиссии / низкой активности заболевания: 1 пациент — этанерцепт (ПсА), 1 — апремиласт (ПсА), 1 — натакимаб (ПсА), и у 1 пациента с АС за время лечения болезни оказались неэффективными 5 иФНО, натакимаб и секукинумаб или отмечалось последовательное ускользание их эффекта.

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

В анализ эффективности включено 9 из 10 пациентов с АС (1 пациент прекратил лечение после первой инъекции по личным обстоятельствам). В связи с тем, что пациенты были включены в исследование в условиях реальной клинической практики, продолжительность терапии у них была разной — от 3 до 9 мес. (медиана 4,3 [3; 6] мес.): 7 человек получали терапию от 2 до 4 мес., 2 человека — 8 и 9 мес. Принимая во внимание быструю динамику на фоне лечения иксекизумабом (по данным исследований, достоверное улучшение отмечалось уже на 12–16-й неделе [11, 13]), такой период мы сочли допустимым для анализа. Иксекизумаб вводился в соответствии с инструкцией к препарату 80 мг каждые 4 нед.⁶

Данные о динамике показателей BASAI, ASDAS до лечения и на фоне терапии представлены в таблице. Отмечалась выраженная положительная динамика, причем медиана индекса BASDAI и значения СРБ достигли низкой активности и нормальных показателей соответственно. Отмечено снижение ASDAS на 58,1 [69,6; 30,8] %, BASDAI на 71,4 [94,0; 50,6] % и уровня СРБ на 89,3 [92,8; 45,3] %.

В группе АС повышение уровня СРБ отмечалось у 7 (77,8%) из 9 пациентов, индекс ASDAS соответствовал активному заболеванию у всех больных, активность болезни по индексу BASDAI отмечалась у 77,8% пациентов. На фоне лечения отмечена тенденция к уменьшению доли паци-

⁴ Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2021.

⁵ Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева). 2018. (Электронный ресурс.) URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ (дата обращения: 18.01.2023).

⁶ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b93c320e-262c-4fe1-9391-58c707c4c01a&t= (дата обращения: 18.01.2023).

Таблица. Динамика показателей активности АС и ПсА
Table. Changes in the indicators of AS and PA activity over time

| Показатель Indicator | До лечения Before treatment | На фоне лечения During treatment | Динамика показателя Indicator changes, Δ% | р |
|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--|--------------|
| АС / AS (n=9) | | | | |
| ASDAS, баллы / ASDAS, scores | 3,7 [2,8; 3,9] | 1,5 [1,1; 1,76] | -58,1 [-69,6; -30,8] | 0,008 |
| BASDAI, баллы / BASDAI, scores | 4,3 [3,6; 6,2] | 1,2 [0,3; 1,9] | -71,4 [-94,0; -50,6] | 0,015 |
| СРБ, мг/л / CRP, mg/l | 19,0 [5,2; 74,3] | 3,2 [1,5; 6,5] | -89,3 [-92,8; -45,3] | 0,008 |
| ПсА / PA (n=16) | | | | |
| DAPSA, баллы / DAPSA, scores | 23,0 [13,8; 38,6] | 6,7 [3,4; 9,2] | -71,4 [-83,3; -21,2] | 0,009 |
| PASI, баллы / PASI, scores | 13,2 [0,9; 22,8] | 1,8 [0; 5,9] | -78,1 [-95,0; -39,3] | 0,068 |
| СРБ, мг/л / CRP, mg/l | 6,4 [3,9; 26,8] | 4,6 [1,7; 7,8] | -52,4 [-72,4; -18,8] | 0,048 |

ентов с высокой активностью заболевания по индексам ASDAS, BASDAI и доли пациентов с повышенным уровнем СРБ, причем для индекса BASDAI показатели были статистически значимы (рис. 1).

Таким образом, на фоне лечения отмечалось значимое снижение активности АС по показателям СРБ, ASDAS и BASDAI и уменьшение доли пациентов с активностью болезни по индексу BASDAI.

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

В анализ эффективности включено 16 из 17 пациентов с ПсА (не проводился анализ данных 1 пациента в связи с недостаточным периодом наблюдения). Продолжительность терапии варьировала от 3 до 22 мес., медиана составила 3,5 [3; 11,8] мес. У 9 пациентов продолжительность терапии была менее 4 мес., у 6 — 9–14 мес., и 1 пациент получал терапию в течение 22 мес. С учетом достаточно быстрой динамики на фоне лечения иксекизумабом данный период был сочтен допустимым для анализа. Иксекизумаб вводили в соответствии с инструкцией к препарату 160 мг при инициации и далее 80 мг каждые 4 нед.

Данные о динамике показателей DAPSA, PASI и СРБ до лечения и на фоне терапии представлены в таблице. Отмечалась выраженная положительная динамика DAPSA и СРБ, причем медиана значений СРБ достигла нормы. Для индекса PASI не достигнута статистическая значимость в связи с малым числом наблюдений (n=4). В результате лечения отмечено снижение индекса DAPSA на 71,4 [83,3; 21,2] %, уровня СРБ на 52,4 [72,4; 18,8] %.

Повышение уровня СРБ отмечалось у 62,5% пациентов, значения индекса DAPSA соответствовали умеренной или высокой активности у 75,0% больных. DAPSA был повышен не у всех пациентов, так как у части больных (n=4) отмечалась минимальная активность аксиального или суставного процесса при тяжелом поражении кожи, что не учитывается при подсчете данного показателя. Данные о СРБ в динамике представлены у 14 пациентов. В результате лечения уменьшилась доля пациентов с повышенными показателями DAPSA и СРБ, однако динамика не достигла статистической значимости (рис. 2).

Информация об индексе PASI в динамике касалась 4 пациентов. Значения индекса до лечения варьировали от 0 до 48,6 балла. В результате проводимой терапии иксекизумабом значение индекса снизилось в среднем на 78,1 [95,0;

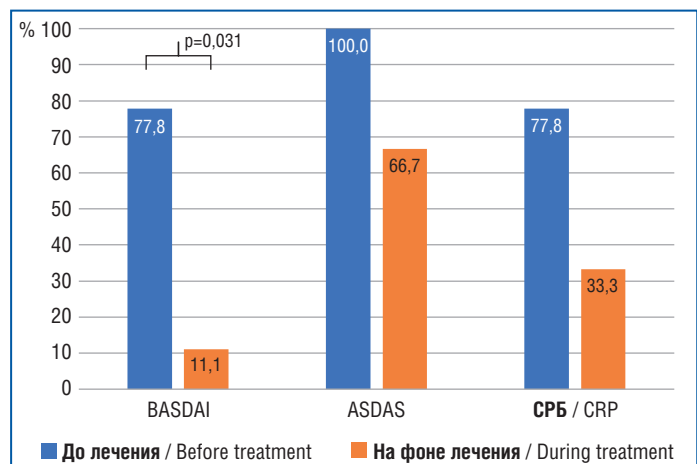


Рис. 1. Динамика показателей BASDAI, ASDAS и СРБ на фоне терапии иксекизумабом в группе АС (n=9).

Здесь и на рис. 2 указан % пациентов с активностью заболевания или повышенным уровнем СРБ до лечения и на фоне терапии

Fig. 1. Changes in BASDAI, ASDAS scores and CRP levels during ixekizumab treatment in the AS group (n=9).

This illustration and Fig. 2, show % of patients with disease activity or elevated CRP levels before and during therapy

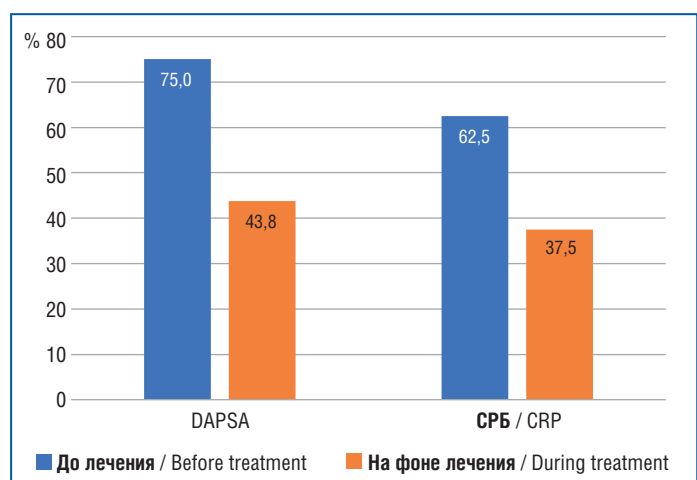


Рис. 2. Динамика показателей DAPSA и СРБ на фоне терапии иксекизумабом в группе ПсА (n=16)

Fig. 2. Changes in DAPSA scores and CRP levels during ixekizumab treatment in the PA group (n=16)

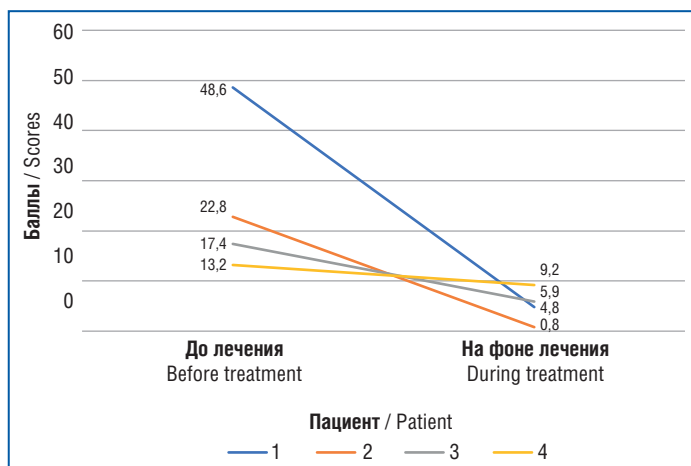


Рис. 3. Динамика PASI у пациентов с ПсА на фоне терапии иксекизумабом

Fig. 3. Changes in PASI scores in PA patients during ixekizumab treatment

39,3] % ($p=0,068$), однако статистическая значимость достигнута не была. Изменения показателя PASI у 4 больных представлены на рисунке 3.

Таким образом, на фоне лечения отмечалось статистически значимо выраженное снижение активности ПсА по показателям СРБ, DAPSA и тенденция к снижению активности кожного поражения по индексу PASI.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательные явления отмечены у двух пациентов. У пациентки 22 лет с ПсА развился глубокий фурункул в области правой орбиты, в связи с чем инъекция иксекизумаба была выполнена на 2 нед. позже, после заживления фурункула на фоне антибактериальной терапии; связь с проводимой терапией иксекизумабом не доказана. У мужчины 43 лет, также с ПсА, отмечались однократная гиперемия и отек в области инъекции препарата, причем через 6 мес. терапии. Вероятно, это было связано с недостаточным временем нагревания препарата, эпизод был купирован в/м введением антигистаминных препаратов, в дальнейшем такая реакция не наблюдалась. Смертельных исходов и тяжелых побочных эффектов не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уникальность исследования состоит в самой большой в России когорте пациентов, получающих иксекизумаб в реальной клинической практике. При анализе нашей когорты пациентов получены данные, подтверждающие эффективность и безопасность иксекизумаба в лечении спондилоартритов. При анализе русскоязычной литературы обнаружены отдельные наблюдения эффективности терапии иксекизумабом, публикаций с анализом групп пациентов, получавших данную терапию, не выявлено, что делает представленные данные уникальными.

Полученные результаты, в первую очередь, интересно сопоставить с данными, полученными в регистрационных клинических исследованиях. Сложность сопоставления результатов состоит в смешанной когорте больных (бионаивные и после предшествующей терапии), различной продолжительности терапии, различных критериях оценки активности в РКИ и клинической практике. Таким образом,

данное сопоставление носит условный характер, однако, вероятно, позволяет охарактеризовать ряд отмечавшихся тенденций.

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

С учетом преобладания бионаивных пациентов с АС в нашей группе сопоставление проводилось с данными исследования COAST V [10]. Наиболее приближенной к нашим исходным данным была подгруппа иксекизумаба с режимом введения 1 раз в 4 нед. с оценкой результатов к 16-й неделе.

Среди наших пациентов с АС повышение уровня СРБ отмечалось у 7 (77,8%) больных и у 52 (64%) в COAST-V. Медиана уровня СРБ до лечения в нашем наблюдении составила 19,0 [5,15; 74,30] мг/л, в COAST-V — $12,2 \pm 13,3$ мг/л. Вероятно, более частое повышение уровня СРБ и более высокие значения показателя в нашей когорте связаны с направлением на терапию ГИБП изначально более тяжелых и прогностически неблагоприятных пациентов, чем в РКИ.

Исходный индекс BASDAI в нашем исследовании до лечения (медиана) составил 4,3 [3,6; 6,2] балла, в COAST-V — $6,8 \pm 1,3$ балла. В результате проводимой терапии иксекизумабом BASDAI 50 достигли 8 (88,9%) и 34 (42%) пациента в нашем и рандомизированном исследованиях соответственно. Более низкие значения BASDAI, возможно, связаны с тем, что несколько пациентов были направлены на таргетную терапию, в первую очередь, в связи с повышением уровня СРБ, который не учитывается в данном индексе, при умеренном значении BASDAI.

Медиана ASDAS до лечения составила 3,7 [2,8; 3,9] балла, в COAST-V среднее значение составило $3,7 \pm 0,7$ балла, что позволяет говорить о близких показателях в двух исследованиях. В результате проводимой терапии иксекизумабом индекс в среднем снизился на 58,1 [69,6; 30,8] % ($p=0,008$) в нашем исследовании и на 13,8 [5,2; 22,3] % ($p=0,0074$) в исследовании COAST-V. Ремиссии (ASDAS менее 1,3) в нашем наблюдении достигли 3 (33,33%) пациента, в COAST-V — 13 (16%) пациентов; низкой активности (ASDAS менее 2,1) — 8 (88,9%) и 35 (43%) больных соответственно. Таким образом, можно говорить о более выраженном снижении индекса ASDAS в нашем наблюдении при близких исходных значениях. Неясно, почему в нашей группе отмечалась более выраженная положительная динамика BASDAI и ASDAS. Из возможных вариантов объяснения можно рассматривать более частое включение фенотипа АС с повышенным уровнем СРБ, который может иметь наилучший ответ на иксекизумаб [17].

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

С учетом преобладания бионаивных пациентов с ПсА в нашей группе сопоставление проводилось с данными исследования SPIRIT-P1 [18].

Среди наших пациентов с ПсА повышение уровня СРБ отмечалось у 9 (56,25%) из 16. Медиана уровня СРБ до лечения в нашем наблюдении составила 6,4 [3,9; 26,8] мг/л, среднее значение в SPIRIT-P1 — $9,8 \pm 13,5$ мг/л.

В нашем наблюдении ключевым индексом активности был DAPSA, при этом в рандомизированных исследованиях использовались отдельные показатели активности (число болезненных суставов, энтезитов и т. п.), в связи с чем сопоставление данного показателя на исходном уровне и оценка динамики невозможны.

Медиана PASI до лечения составила 13,2 [0,9; 22,8] балла, в SPIRIT-P1 среднее значение — 6,5±6,9 балла, что свидетельствует о более выраженном кожном поражении в нашем наблюдении. PASI 75 и PASI 90 достигли 4 (66,7%) из 6 пациентов, PASI 100 — 2 (33,3%) из 6 больных. В SPIRIT-P1 значения составили 71,0, 58,8 и 48,9% соответственно, однако сопоставление результатов в данном случае невозможно в связи с недостаточным количеством наших наблюдений. Тем не менее, учитывая достаточно выраженный кожный псориаз до старта терапии, у пациентов наблюдался хороший клинический ответ кожного поражения на терапию иксекизумабом.

Отдельно необходимо отметить, что в наше исследование была включена пациентка 64 лет с АС. Несмотря на поздний возраст дебюта АС (около 60 лет), наличие болезни сомнений не вызывало в связи с четким соответствием классификационным критериям. С учетом более высоких рисков, которые могут сопровождать использование таргетных препаратов в старших возрастных группах [19], у данной пациентки проводилось особенно тщательное мониторинговое наблюдение безопасности терапии. Тем не менее побочных эффектов терапии отмечено не было. В целом среди всех наблюдавшихся пациентов тяжелых побочных эффектов не отмечалось. При этом, безусловно, к ограничениям исследования необходимо отнести менее продолжительный (по сравнению с регистрационными исследованиями) период наблюдения и существенно меньшую выборку; также необходимо подчеркнуть, что исходная оценка переносимости препарата у части пациентов была невозможна в связи с инициацией терапии в других центрах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях реальной клинической практики иксекизумаб продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении АС и ПсА. Полученные данные не противостоят результатам крупных рандомизированных исследований. К преимуществам наблюдения можно отнести гетерогенность описываемой когорты (в отличие от клинических исследований с четкими критериями набора), в которой у пациентов с различной предшествующей терапией, активностью болезни и широким возрастным диапазоном наблюдается улучшение на фоне лечения иксекизумабом. Малое число пациентов и ограниченная продолжительность наблюдения не позволили в ряде случаев достигнуть статистической значимости динамики и провести сравнительный анализ подгрупп. Тем не менее описываемая когорта является одной из самых больших в России. Для дальнейшего анализа эффективности и безопасности иксекизумаба необходимо увеличение длительности наблюдения за пациентами и объединение с данными других центров.

Литература

1. Stolwijk C., van Onna M., Boonen A., van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320–1331. DOI: 10.1002/acr.22831.
2. Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.
3. Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000–1008. DOI: 10.1002/art.20990.

4. Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S. et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599–1613. DOI: 10.1002/art.41042.
5. Dougados M., Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127–2137. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8.
6. Stolwijk C., van Tubergen A., Castillo-Ortiz J.D., Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.
7. Elewaut D., Matsuura-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1029–1035. DOI: 10.1093/rheumatology/kep146.
8. Liu L., Lu J., Allan B.W. et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016;9:39–50. DOI: 10.2147/JIR.S100940.
9. Dougados M., Wei J.C., Landewé R. et al.; COAST-V and COAST-W Study Groups. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):176–185. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216118.
10. Van der Heijde D., Cheng-Chung Wei J., Dougados M. et al.; COAST-V study group. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441–2451. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9.
11. Deodhar A., Poddubnyy D., Pacheco-Tena C. et al.; COAST-W Study Group. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):599–611. DOI: 10.1002/art.40753.
12. Mease P.J., Smolen J.S., Behrens F. et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;(1):123–131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215386.
13. Nash P. et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial // *Lancet (London, England)*. *Lancet*, 2017. Vol. 389, № 10086. P. 2317–2327.
14. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Dubinina T.V., Rummyantseva O.A., Смирнов А.В. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):365–367. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1245.
15. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. и др. Псориазический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22–35. DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-22-35.
16. Дубинина Т.В., Гайдук И.З., Годзенко А.А. и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344–350.
17. Marzo-Ortega H., Juanola X., Okano T. et al. POS0926 Normalization of high sensitivity crp versus clinical response to ixekizumab at week 16 in patients with radiographic & non-radiographic axial spondyloarthritis: results from the coast studies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):725–726. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2079.
18. Van der Heijde D., Gladman D.D., Kishimoto M. et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367–377. DOI: 10.3899/jrheum.170429.
19. Мешков А.Д., Остапенко В.С. Особенности лечения воспалительных ревматических заболеваний у пожилых. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;3(7):319–331. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-319-331.

References

1. Stolwijk C., van Onna M., Boonen A., van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320–1331. DOI: 10.1002/acr.22831.
2. Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.

3. Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1000–1008. DOI: 10.1002/art.20990.
4. Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S. et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599–1613. DOI: 10.1002/art.41042.
5. Dougados M., Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2127–2137. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8.
6. Stolwijk C., van Tubergen A., Castillo-Ortiz J.D., Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.
9. Elewaut D., Maticci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1029–1035. DOI: 10.1093/rheumatology/kep146.
8. Liu L., Lu J., Allan B.W. et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res.* 2016;9:39–50. DOI: 10.2147/JIR.S100940.
9. Dougados M., Wei J.C., Landewé R. et al.; COAST-V and COAST-W Study Groups. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):176–185. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216118.
10. Van der Heijde D., Cheng-Chung Wei J., Dougados M. et al.; COAST-V study group. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10163):2441–2451. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9.
11. Deodhar A., Poddubnyy D., Pacheco-Tena C. et al.; COAST-W Study Group. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(4):599–611. DOI: 10.1002/art.40753.
12. Mease P.J., Smolen J.S., Behrens F. et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;(1):123–131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215386.
13. Nash P. et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial // *Lancet (London, England).* *Lancet.* 2017. Vol. 389, № 10086. P. 2317–2327.
14. Erdes S.F., Bochkova A.G., Dubinina T.V., Romyantseva O.A., Smirnov A.V. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):365–367 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1245.
15. Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu. et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):22–35 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35.
16. Dubinina T.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A. et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):344–350 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-344-350.
17. Marzo-Ortega H., Juanola X., Okano T. et al. POS0926 Normalization of high sensitivity crp versus clinical response to ixekizumab at week 16 in patients with radiographic & non-radiographic axial spondyloarthritis: results from the coast studies. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):725–726. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2079.
18. Van der Heijde D., Gladman D.D., Kishimoto M. et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol.* 2018;45(3):367–377. DOI: 10.3899/jrheum.170429.
19. Meshkov A.D., Ostapenko V.S. Features of inflammatory rheumatic diseases treatment in older people. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;3(7):319–331 (in Russ.). DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-319-331.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мешков Алексей Дмитриевич — к.м.н., врач-ревматолог, старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ORCID iD 0000-0002-5187-0108.

Остапенко Валентина Сергеевна — к.м.н., врач-гериатр, заведующая отделением гериатрической терапии ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; доцент кафедры болезней старения РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1222-3351.

Пыхтина Валентина Сергеевна — к.м.н., врач-ревматолог ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ORCID iD 0000-0003-0622-1886.

Контактная информация: Мешков Алексей Дмитриевич, e-mail: alexeymeshkov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 25.01.2023.

Поступила после рецензирования 17.02.2023.

Принята в печать 14.03.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Aleksey D. Meshkov — C. Sc. (Med.), rheumatologist, senior researcher of the Laboratory of Musculoskeletal System Diseases, Autonomous Structural Unit — Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov str., Moscow, 129226, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5187-0108.

Valentina S. Ostapenko — C. Sc. (Med.), geriatrician, Head of the Department of Geriatric Therapy, Autonomous Structural Unit — Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov str., Moscow, 129226, Russian Federation; associate professor of the Department of Aging-Associated Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1222-3351.

Valentina S. Pykhtina — C. Sc. (Med.), rheumatologist, Autonomous Structural Unit — Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov str., Moscow, 129226, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0622-1886.

Contact information: Aleksey D. Meshkov, e-mail: alexeymeshkov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 25.01.2023.

Revised 17.02.2023.

Accepted 14.03.2023.